

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. W. Brosig

Experimentelle Pyelonephritis durch intestinale Persorption

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Birgit Assheuer, geb. Heinz
aus Stefansruh Krs. Gablonz

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550808_0008

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. W. Brosig

Experimentelle Pyelonephritis durch intestinale Persorption

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Birgit Assheuer, geb. Heinz

aus Stefansruh Krs. Gablonz

Referent: Professor Dr.med. W. Brosig

Korreferent: Professor Dr.med. R. Baethke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15. August 1973

Inhaltsübersicht

- I. EINFÜHRUNG
- II. LITERATURBESPRECHUNG
- III. A. PYELONEPHRITIS
 - 1. lymphogene
 - 2. ascendierende
 - 3. hämatogeneB. PERSORPTION
 - 1. korpuskuläre Elemente
 - 2. Mikroorganismen
 - a. Phagen, Viren, Hefen
 - b. Bakterien
- IV. MATERIAL UND METHODE
 - A. Darm - Lymphe
 - B. Darm - Blut
 - C. Darm - Niere
 - D. Darm - Urin
- V. ERGEBNISSE
- VI. DISKUSSION
- VII. ZUSAMMENFASSUNG
- VIII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINFÜHRUNG

Die Kenntnis über die Häufigkeit der akuten und der chronischen Pyelonephritis führte in den letzten zwei Jahrzehnten zu intensiven experimentellen und klinischen Studien zu ihrer Ätiologie und Pathogenese.

In ungefähr 80 % sind Bakterien für diese Infektion verantwortlich, die in der normalen Darmflora eines Menschen regelmäßig nachweisbar sind.

Es gibt drei Infektionswege, den lymphogenen, den ascendierenden, und den hämatogenen. Die Untersuchungen der Anatomen schlossen eine direkte lymphogene Verbindung zwischen Darm und Niere aus. Während der ascendierende Infektionsmodus allgemein anerkannt ist, ist der hämatogene Weg umstritten. Eine Bakteriämie müßte vorausgehen. Diese Bakteriämie entsteht möglicherweise durch Persorption, einen von HERBST 1844 erstmals beschriebenen Vorgang. Dabei handelt es sich um den interzellulären Durchtritt korpuskulärer Elemente aus dem Darmlumen in die Submukosa. Der weitere Transport erfolgt über die Lymphgefäße und den Ductus thoracicus in die Blutbahn. Sind die Bakterien vermehrungsfähig, dann könnten sie eine hämatogene Pyelonephritis hervorrufen.

II. LITERATURBESPRECHUNG

A. PYELONEPHRITIS

In Untersuchungen der Pathologen an großem autopsischen Material fanden sich die Zeichen einer abgelaufenen Pyelonephritis in 2,7 - 15 % (HAGE 1939, JACKSON und GRIEBLE 1957, SANJURJO und FORTUNO 1957, STAEMMLER 1957, KLEEMAN und FREEDMAN 1960, KIMMELSTIEL et al. 1961, NEUMANN und PRYLES 1962, ZOLLINGER 1964, GLOOR 1966, NORTH 1966). Die Schwankungsbreite dieser Zahlenangabe erklärt sich durch verschieden strenge Kriterien der einzelnen Autoren.

KASS (1965) fand eine signifikante Bakteriurie als Zeichen einer Pyelonephritis bei Frauen in 4,4 % und bei Männern in 0,5 %. In der Altersgruppe der Frauen über 55 Jahren waren es sogar 10 - 15 %.

Drei Infektionswege sind denkbar:

1. der lymphogene
2. der ascendierende
3. der hämatogene

- ad 1) Der lymphogene Weg ließ sich anatomisch und funktionell nicht beweisen (BEESON 1955, KLEEMAN et al. 1960).
- ad 2) Die ascendierende Form scheint beim Menschen am häufigsten zu sein (BEESON 1955, HEPTINSTALL 1966, KLEEMAN et al. 1960, KASS 1966, COTRAN 1969). Sie läßt sich im Tierexperiment mit Ratten verhältnismäßig leicht induzieren (E. coli: McCABE und JACKSON 1960, ANDERSON und JACKSON 1961, COTRAN et al. 1963, ARANA et al. 1964, HEPTINSTALL et al. 1964, 1965, PRAT et al. 1968, AOKI et al. 1967. Proteus: VIVALDI et al. 1959, ANDERSON und JACKSON 1961, SOMMER 1961, KEITH et al. 1962, COTRAN et al. 1963, MAHONEY und PERSKY 1963, AOKI et

al. 1967, FRITSCHÉ 1969. *Pseudomonas aeruginosa*: ANDERSON und JACKSON 1961). Die Aszension erfolgt nach Ansicht dieser Autoren im Lumen der Ureteren und entlang des Epithels, erleichtert durch einen vesico - ureteralen Reflux (TALBOT 1958, ANDERSON und JACKSON 1961, SOMMER 1961, COTRAN et al. 1963, MAHONEY und PERSKY 1963, HEPTINSTALL 1964, JACKSON et al. 1965). Untersuchungen von VIVALDI et al. (1959), RENYI-VAMOS und HORVATH (1961), HEPTINSTALL (1965) und ADLER et al. (1969) zeigten, daß nach einseitiger Ureterligatur und Einbringen der Keime in die Blase eine Pyelonephritis auch in der Niere mit ligiertem Ureter auftreten kann. Da bereits wenige Minuten nach Injektion der Keime in die Blase eine Bakteriämie nachgewiesen werden konnte, schlossen sie auf eine sekundäre hämatogene Infektion. Der Befund steht im Widerspruch zu früheren Ergebnissen von COTRAN et al. (1963), die eine Pyelonephritis bei dieser Applikationsart nur auf der Seite des nicht ligierten Ureters sahen.

Bei anderen Versuchstieren als der Ratte ist eine Infektion der Niere auf diesem Wege schwierig bis unmöglich (FIVEASH et al. 1965, BEHRENDT und SCHNEIDER 1962, PRAT et al. 1964, 1967).

Durch einige mechanische Faktoren läßt sich die Aszension erleichtern, so daß eine höhere Infektionsrate resultiert, wie leichte Massage der Blase von außen (HEPTINSTALL 1965, PRAT et al. 1964), Einlegen einer Glasperle in die Blase (COTRAN et al. 1963, SOMMER 1961, VIVALDI et al. 1959) und kurzzeitige Ureterligatur (PRAT et al. 1968).

ad 3) Viele Autoren zeigten im Tierexperiment mit *E. coli* (HELMHOLZ und BEELER 1917, LEPPER 1921, BRAUDE et al. 1955, 1959, GORRILL 1956, GUZE und BEESON 1956, GORRILL 1960, 1965, WOODS 1960, SOMMER 1961, SANFORD et al. 1962, COTRAN et al. 1963, GORRILL et al. 1964, PAPLANUS 1964, PRAT et al. 1964, FITZPATRICK 1966, ROCHA et al. 1969), mit *Proteus* (BRAUDE et al. 1959, SHAPIRO et al. 1959, SOMMER 1961, SANFORD et al. 1962, COTRAN et al. 1963, PHILLIPS 1955, GORRILL und DENAVASQUEZ 1964, GORRILL 1965, FITZPATRICK 1966) und mit *Pseudomonas aeruginosa* (TEPLITZ et al. 1964, GORRILL 1952, GORRILL und DENAVASQUEZ 1964, GORRILL 1965), daß es schwierig ist, auf hämatogenem Wege eine Pyelonephritis zu induzieren.

Durch Ureterligatur (LEPPER 1921, MALLORY et al. 1940, GUZE und BEESON 1956, GORRILL 1956, BRUMFITT und HEPTINSTALL 1958, HEPTINSTALL und BRUMFITT 1960, SOMMER 1961, MOHR 1969, PRAT 1959, 1961, BRADFORD 1897, AMOS 1904, HELMHOLZ und FIELD 1926), partielle Ureterstenose (ASCHER und SOKOL 1941, GUZE und BEESON 1958, GUZE et al. 1965), Nierenmassage (BRAUDE et al. 1955, 1959, SHAPIRO et al. 1959), Nierenarteriendrosselung (SAMELLAS und SZYMBER 1961, GODLEY und FREEDMAN 1964), Nierenvenenunterbindung (BRUMFITT und HEPTINSTALL 1959, GODLEY und FREEDMAN 1964), Hochdruck (BRACKETT und SMYTHE 1960, JONES und SHAPIRO 1963, SHAPIRO 1963), kristalline Ausfällungen in den Tubuli (ROCHA et al. 1959, FRIED und WONG 1969), alte Narben in den Nieren (DENAVASQUEZ 1956) und Alloxan-Diabetes (BOSHELL et al. 1963, BROWDER und PETERSDORF 1964, COIL und DAVIS 1967), wird die Infektionsrate wesentlich erhöht.

Bei der Ureterligatur beträgt sie fast 100 %. Im Gegensatz zur Pyelonephritis beim Menschen kommt sie spontan zur Heilung. Sechs bis acht Wochen nach Beginn der Infektion waren fast alle Nieren steril, selbst wenn die Ureterligatur unverändert bestehen blieb (GORRILL 1956, GUZE und BEESON 1956, PAPLANUS 1964).

GORRILL (1956) stellte fest, daß bei intravenöser Injektion eine Mindestkeimzahl notwendig ist, um eine Pyelonephritis in der Niere hervorzurufen. Sie liegt für *E. coli*, *Proteus* und *Pseudomonas aeruginosa* in der Größenordnung von 10^8 Keimen (GORRILL 1956, GUZE und BEESON 1956, KLEEMAN 1960), wobei 10^3 - 10^4 Keime in einer Niere abgefangen werden. Es besteht ein direktes Verhältnis zwischen Inoculum, Implantationsrate und Infektionsrate (FREEDMAN 1960, ERLANDSON und GAGLIARDI 1961). Nach Untersuchungen von FREEDMAN und BEESON (1958) sind 10.000 Keime in der Rinde und 10 - 100 im Nierenmark notwendig, um eine Infektion zu erzeugen. Auch bei den häufigsten Erregern einer Pyelonephritis ließ sich keine selektive Anreicherung in den Nieren beobachten.

Schon LEPPER (1921) stellte fest, daß Bakterien nach intravenöser Gabe nicht über die Glomerula filtriert werden und nicht im Urin erscheinen. Sie bleiben in den Gefäßen und perivaskulär liegen. Erst wenn Mikroabszesse im Interstitium entstehen und diese in die Tubuli einbrechen, lassen sich Bakterien im Urin kulturell nachweisen (GORRILL und DE NAVASQUEZ 1960, FREEDMAN et al. 1961, SANFORD et al. 1962, PAPLANUS 1964, TEPLITZ et al. 1964).

B. PERSORPTION

HERBST wies als erster im Jahre 1843 Stärkekörner in der Lymphe des Ductus thoracicus einer Hündin nach, die er drei Stunden zuvor verfüttert hatte. OESTERLEIN (1846) und EBERHARD (1851) bestätigten mit anderen Modellkörpern den unveränderten Übergang korpuskulärer Elemente aus dem nicht geschädigten Darm in die Lymphe und das Blut. Im Gegensatz zur Resorption gelöster Stoffe aus dem Darmlumen bezeichnet man diesen Vorgang als Persorption (VOLKHEIMER 1960). Unter der Bezeichnung "HERBST-Effekt" ging er in die Literatur ein. HIRSCH (1906) fand, daß Stärke nicht nur unverändert persorbiert wird, sondern auch unverändert über die Nieren wieder ausgeschieden wird.

VOLKHEIMER (1960 - 1968) griff diese Versuche mit verschiedenen Modellkörpern wieder auf (Stärke 5 - 70 μ , Kieselalgen 8 - 70 μ , Polyvinylkugeln 5 - 110 μ). Diese Partikel sind zu groß, als daß sie phagozytiert werden könnten. Sie werden durch die Epithelschicht des Darmes "geknetet" und über die Lymphe oder direkt über die Venen des entsprechenden Darmabschnittes in den Blutkreislauf geschwemmt.

Die Persorption bleibt nicht auf tote Materie beschränkt. 1905 wies FICKER Darmbakterien im Blut hungernder Hunde und Kaninchen nach. NEDZEL et al. (1930/31) injizierte B. prodigiosus direkt in das Duodenum von Hunden und fanden schon nach 12 Minuten diese Keime im venösen Blut, ebenso wie FISHER (1930/31) und VOLKHEIMER et al. (1963, 1964) mit Hefezellen.

Bereits wenige Minuten nach Einbringen von Phagen (KELLER und ENGLELY 1958, RAETTIG 1963/64, HOFFMANN 1965), Parapoliomyelitisviren (RAETTIG 1964) oder inaktivierten, radioaktiv markierten *S. typhi murium* (RAETTIG 1964, PASQUIER 1965, UECKER et al. 1968, SCHLEWINSKI et al. 1971) in den Magen oder Dünndarm, konnten jene im Blut nachgewiesen werden. Lebende Keime wurden nach Fütterung aus der Milz und aus dem Blut gezüchtet (LANGE und YOSHIOKA 1924, PETER 1966, BREUNUNG et al. 1968). Bei Versuchen an Menschen nach Einnahme von Hefezellen konnten vermehrungsfähige Zellen in den Blutkulturen nachgewiesen werden (VOLKHEIMER et al. 1964, KRAUSE et al. 1969).

Es fehlen genaue Aussagen über die Menge der persorbier-ten Modellkörper. EBEL (1957) schätzte die Persorptionsrate für artfremde Proteine auf 10^{-3} - 10^{-4} der ursprünglichen Dosis, RAETTIG (1963/64) auf 4×10^2 bei 10^8 Phagen. Nach SCHLEWINSKI et al (1971) ist der Zeitablauf und die Größe der Persorption weitgehend unabhängig von der Menge und Größe der Testorganismen.

Anlaß zu unseren Untersuchungen gab die Beobachtung einiger Autoren, daß die häufigsten Erreger einer Pyelonephritis auch gleichzeitig in der Darmflora gesunder Menschen regelmäßig anzutreffen sind (TURCK und PETERSDORF 1962, VOSTI et al. 1962, 1964). Diese Keime müßten ebenso wie die oben genannten Mikroorganismen persorbierbar sein. Möglicherweise gelangt eine ausreichend große Zahl in die Blutbahn und somit in die Nieren, wo sie eine Infektion hervorrufen könnten. Wir wählten für die Versuche *E. coli*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*, die drei gramnegativen Bakterienstämme, die bis zu 82 % aller Pyelonephritiden verursachen (KIENITZ 1966, GRÜNROOS 1967, KIENHOLZ 1967, MÖSSNER et al. 1967).

IV. MATERIAL UND METHODE

Versuchstiere:

Es wurden männliche Ratten des Stammes Sprague-Dawley verwendet, die ungefähr 250 - 300 g wogen. Sie wurden mit Trockenfutter und Leitungswasser ernährt. Vor Versuchsbeginn blieben sie mindestens 12 Stunden nüchtern.

Infektionsmaterial:

Drei gramnegative Bakterienstämme wurden aus den Faeces von Patienten isoliert, *E. coli* 025, *Proteus mirabilis*, und *Pseudomonas aeruginosa*. Der *E. coli*-Stamm 025 gehört in die Gruppe der Dyspepsiecoli. Dazu stand uns das entsprechende Antikörperserum zur Verfügung. *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa* stammten aus dem Urin von Patienten mit Harnwegsinfekten. *E. coli* wurde auf Endoagar in Einmal-Petrischalen 20 Stunden lang bei 37° C bebrütet, ebenso *Proteus mirabilis* und *Ps. aeruginosa* auf Blutagar. Vor Versuchsbeginn nahmen wir den jeweiligen Stamm mit einer ausgeglühten Ösen von den Platten ab und suspendierten die Kolonien in einer 5 %igen Glukoselösung. Zur Bestimmung der Keimzahl wurde eine Verdünnungsreihe ange-
setzt.

Versuchsanordnung:

A. Darm - Lymphe:

80 Ratten wurde der Bauchraum in Äthernarkose durch Medi-
dianschnitt eröffnet und der Dünndarm nach außen gelegt,
so daß die Radix mesenterii des Duodeni sichtbar wurde.
In dieser verläuft neben einer kleinen Arterie ein weiß-
liches Lymphgefäß (siehe Abb.).



Nach vorsichtigem Abpräparieren des Bindegewebes wurde das Lymphgefäß mit einer feinen Gefäßschere angeritzt und ein angespitzter Polyvinylschlauch ungefähr 5 mm weit eingeführt. Der Schlauch hatte einen Durchmesser von 1 mm und eine lichte Weite von 0,5 mm. Er wurde mit einem feinen Seidenfaden eingebunden und im umgebenden Bindegewebe fixiert. Durch einen Knopflochschnitt unterhalb des rechten Rippenbogens wurde der Schlauch nach außen geleitet, dann eine Bakteriensuspension oder sterile Glukoselösung 1 - 2 cm distal des Pylorus in das Lumen des Dünndarmes injiziert. Um einen unphysiologischen Druckanstieg zu vermeiden, wurde langsam injiziert.

1. Leerversuch: 20 Ratten

je 1,5 ccm sterile 5 %ige Glukoselösung

2. *E. coli*

a) 10 Ratten: ca. 10^8 Keime

b) 10 Ratten: ca. 10^{10} Keime

3. *Proteus mirabilis*

a) 10 Ratten: ca. 10^8 Keime

b) 10 Ratten: ca. 10^{10} Keime

4. *Pseudomonas aeruginosa*

a) 10 Ratten: ca. 10^8 Keime

b) 10 Ratten: ca. 10^{10} Keime

Der Bauchschnitt wurde durch Naht verschlossen und die Ratten auf dem Rücken liegend in einem schmalen Käfig fixiert, so daß der Schlauch ungehindert abgeleitet werden konnte. Nach Desinfektion des Schlauchendes mit 70 %igem Isopropylalkohol und Verwerfen der ersten Tropfen Lymphe, tropfte sie in ein steriles Röhrchen mit Nährbouillon. Zwei Stunden lang wurde die Lymphe abgeleitet. Dann wurden die Ratten

mit einer Überdosis Äther getötet. Das Bouillonröhrchen wurde 24 Stunden lang bei 37° C bebrütet, dann mit einer ausgeglühten Öse auf Endoagar bzw. auf Blutagar überimpft. Nach weiterem 24 Stunden langem Bebrüten wurde das Ergebnis von den Platten abgelesen.

B. Darm - Blut

In Äthernarkose wurde der Bauchraum der Ratten durch Medianschnitt eröffnet. In die oberste Dünndarmschlinge 1 - 2 cm distal des Pylorus wurden folgende Bakterien-suspensionen injiziert:

1. Leerversuch: 10 Ratten

je 1,5 ccm sterile 5 %ige Glukoselösung

2. *E. coli*

5 Ratten jeweils ca. 10^{10} Keime

3. *Proteus mirabilis*

5 Ratten jeweils ca. 10^{10} Keime

4. *Pseudomonas aeruginosa*

5 Ratten jeweils ca. 10^{10} Keime

Der Schnitt wurde durch Naht verschlossen. Die Ratten blieben eine Stunde im Käfig sitzen und wurden dann mit einer Überdosis Äther getötet. Es wurde die Vena porta freigelegt und unter sterilen Kautelen 1 ccm Blut entnommen. Dieses wurde in einem Röhrchen mit Nährbouillon für 24 Stunden bei 37° C bebrütet, auf Endoagar bzw. Blutagar überimpft und das Ergebnis von den Platten nach weiteren 24 h Bebrütung abgelesen.

C. Darm - Niere

Bei 40 Ratten wurde in Äthernarkose nach Eröffnen des Bauchraumes der linke Ureter mit einem feinen Seidenfaden unterbunden und anschließend folgende Suspensionen injiziert:

1. Leerversuch: 10 Ratten
je 1,5 ccm sterile 5 %ige Glukoselösung
2. *E. coli*
10 Ratten jeweils ca. 10^{10} Keime
3. *Proteus mirabilis*
10 Ratten jeweils ca. 10^{10} Keime
4. *Pseudomonas aeruginosa*
10 Ratten jeweils ca. 10^{10} Keime

Der Bauchschnitt wurde durch Naht verschlossen. Nach sieben Tagen wurden die Ratten durch eine Überdosis Äther getötet und beide Nieren entfernt. Diese wurden in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und nach Herstellung von Serienschnitten mit Hämalaun-Eosin gefärbt.

D. Darm - Urin

Die Operation und Injektion der Glukoselösung bzw. der Bakterien wurde wie bei der Versuchsreihe B. vorgenommen. Die Ratten blieben drei Stunden im Käfig sitzen. Dann wurde die Blase in Äthernarkose freipräpariert und der Urin unter sterilen Kautelen entnommen, in Nährbouillon für 24 Stunden bei 37° C bebrütet, auf Endoagar bzw. Blutagar überimpft und nach weiteren 24 Stunden das Ergebnis abgelesen.

V. ERGEBNISSE

- A. Es wurden nur die Versuche ausgewertet, bei denen die Lymphe über zwei Stunden störungsfrei abgelassen war. Damit entfielen fast 50 % der operierten Tiere, weil die Lymphe gerann oder der Schlauch durch übermäßige Bewegung der Ratten aus dem Lymphgefäß gelockert wurde.

Im Leerversuch prüften wir, ob bei unbehandelten Tieren die Lymphe des Dünndarmes vermehrungsfähige Bakterien enthielt. Um die gleichen Verhältnisse wie in den nachfolgenden Versuchen zu erreichen, injizierten wir dasselbe Volumen einer sterilen Glukoselösung. Nur in einem Fall sahen wir nach Anreicherung zwei Kolonien auf der Agarplatte, die keinen der drei gramnegativen Keimen zuzuordnen war. Es handelte sich wahrscheinlich um eine Verunreinigung. In den anderen Fällen ließen sich auch nach Anreicherung keine Bakterien nachweisen.

Tab. A: Darm - Lymphe

Bakterienstamm	Dosis (Keime)	Zahl der Versuchstiere	Ergebnis	
			positiv	negativ
Leerversuch	--	20	2	18
E. coli	ca. 10^8	10	4	6
	ca. 10^{10}	10	8	2
Proteus mi- rabilis	ca. 10^8	10	4	6
	ca. 10^{10}	10	8	2
Ps. aerugi- nosa	ca. 10^8	10	6	4
	ca. 10^{10}	10	9	1
Summe:	ca. 10^8	30	14	16
	ca. 10^{10}	30	25	5

Während bei der kleineren Dosis (10^8 Keime) nur 14 Kultu-
ren positiv waren, gelang bei der größeren Dosis der
Nachweis in 25 von 30 Fällen.

B. Die Tabelle B zeigt das bakteriologische Ergebnis der Blutkulturen nach Injektion der Keime in das Dünndarmlumen.

Tab. B.: Darm - Blut

Bakterienstamm	Dosis (Keime)	Zahl der Versuchstiere	Ergebnis	
			positiv	negativ
Leerversuch	--	10	1	9
E. coli	ca. 10^{10}	5	4	1
Proteus mirabilis	ca. 10^{10}	5	3	2
Ps. aeruginosa	ca. 10^{10}	5	5	-
Summe:		15	12	3

Im Leerversuch sahen wir einmal eine Verunreinigung der Blutkultur mit E. coli.

C. In der Versuchsreihe C interessierte, ob die in Lymphe und Darm nachgewiesenen Bakterien ausreichen, um in einer durch Ureterligatur vorgeschädigten Niere eine Pyelonephritis hervorzurufen. Bei allen Versuchstieren war die rechte ungeschädigte Niere makroskopisch und mikroskopisch unauffällig. Bei der linken Niere, deren Ureter ligiert waren, zeigte sich im Leerversuch in allen Fällen eine hochgradige Hydronephrose. Die Punktion des gestauten Nierenbeckens unter sterilen Kautelen ergab in einem Fall E. coli. Im histologischen

Bild dieser Niere lag eine Pyelonephritis vor.

Bei der makroskopischen Beurteilung zeigten die linken Nieren der mit *E. coli*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa* infizierten Ratten, außer einer hochgradigen Hydronephrose in allen Fällen, nur bei 14 von 30 Nieren Abszesse. Die Histologie ergab in 27 von 30 Fällen eindeutige Zeichen einer Pyelonephritis. Bakteriologisch war in den drei negativen Fällen der Urin auch nach Anreicherung steril.

Tab. C.: Darm - Niere

Bakterienstamm	Dosis (Keime)	Zahl der Versuchstiere	Ergebnis		
			re.Niere	li.Niere pos.	neg.
Leerversuch	ca. 10^{10}	10	o.B.	1	9
<i>E. coli</i>	ca. 10^{10}	10	o.B.	8	2
<i>Proteus mirabilis</i>	ca. 10^{10}	10	o.B.	10	-
<i>Ps. aeruginosa</i>	ca. 10^{10}	10	o.B.	9	1
Summe:		30		27	3

D. In der Tabelle D wurde das bakteriologische Ergebnis der Urinkulturen zusammengestellt, die nach Injektion der Keime in das Dünndarmlumen gewonnen worden waren.

Tab. D.: Darm - Urin

Bakterienstamm	Dosis (Keime)	Zahl der Versuchstiere	Ergebnis	
			positiv	negativ
Leerversuch	ca. 10^{10}	5	1	4
E. coli	ca. 10^{10}	5	-	5
Proteus mirabilis	ca. 10^{10}	5	1	4
Ps. aeruginosa	ca. 10^{10}	5	1	4
Summe:		15	2	13

VI. DISKUSSION

Mit der oben beschriebenen Methode gelang es, die Lymphe über mehrere Stunden vom nicht narkotisierten Tier abzuleiten. Wir wählten dazu das Lymphgefäß, das den größten Teil des Dünndarmes drainiert. Es läßt sich operativ verhältnismäßig gut darstellen. Im Zusammenhang mit Stoffwechseluntersuchungen beschrieben BOLLMAN et al. 1948 eine ähnliche Technik.

HOFFMANN (1965) und VOLKHEIMER (1967) wiesen nach, daß Persorption im gesamten Gastrointestinaltrakt möglich ist. Die persorbierten Partikel sind bereits 10 - 15 Minuten nach Instillation in Magen oder Darm im Blut nachweisbar. Zwischen 30 und 120 Minuten ist der höchste Blutspiegel erreicht (RAETTIG 1963, 1964, VOLKHEIMER und SCHULZ 1968, SCHLEWINSKI et al. 1971). Wir hielten die Lymphableitung über zwei Stunden daher als ausreichend lang. In dieser Zeit sammelten sich 1 - 2 ccm Lymphe an.

Ebenso wie die Lymphe des Dickdarmes fließt die des Dünndarmes zentripetal über die Mesenteriallymphknoten und den Ductus thoracicus in die Blutbahn.

Da die Persorption und die Lymphabflußverhältnisse in allen Darmabschnitten prinzipiell gleich sind, leiteten wir den technisch leichter erreichbaren Lymphgang des oberen Dünndarmes ab.

Nach Injektion steriler Glukoselösung in den Darm (Leerversuch), waren in der Lymphe nach Anreicherung keine Bakterien kulturell nachweisbar. Es wurden entweder gar keine Bakterien persorbiert oder die wenigen persorbierten wurden durch den unspezifischen Abwehrmechanismus der Lymphe abgetötet.

Normalerweise ist der Dünndarm der Ratten

nach zwölfstündigem Nahrungsentzug fast keimfrei, ebenso wie beim gesunden Menschen (TABAQCHALI et al. 1966, 1967, GORBACH et al. 1967, 1969, DRASAR et al. 1969, GORBACH 1971).

Wir wählten für die Versuche die drei gramnegativen Keime *E. coli*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*, die für den größten Teil der Pyelonephritiden verantwortlich sind (HUBMANN 1963, KIENITZ 1966, RITZER-FELD 1966, GRÜNROOS 1967, MÖSSNER et al. 1967, KIENHOLZ 1967).

Nach Injektion von ca. 10^8 Keimen wiesen wir in der Hälfte der Fälle diesselben Keime in der Lymphe nach. Steigerten wir die Dosis auf 10^{10} Keime, waren 27 von 30 Lymphkulturen positiv (Tabelle A).

Damit gelang es uns unseres Wissens erstmalig, direkt in der Lymphe eines bestimmten Darmabschnittes vermehrungsfähige Bakterien kulturell nachzuweisen. Sie müssen also ungeschädigt das Epithel der Darmschleimhaut passiert haben.

FICKER wies 1905 bei Kaninchen in den Darm eingebrachte lebende Bakterien in den Mesenterialdrüsen nach. Hitzeinaktivierte *S. typhi murium* und radioaktiv markierte *S. paratyphi A* und *B* wurden von UECKER et al. (1968) bzw. PASQUIER (1965) dort gefunden. Während wir im Leerversuch nur in einer Blutkultur Bakterien fanden (Tabelle B), gelang es nach Injektion von 10^{10} Keimen in 12 von 15 Fällen.

GORRILL (1956) zeigte durch Aufarbeitung der einzelnen Organe nach intravenöser Gabe von Bakterien, daß es in

den Organen mit ausgedehntem Retikuloendotheliales System zu einer größeren Inplantationsrate kommt als in den Nieren. Bei einer intravenösen Gabe von 10^8 Bakterien wurden $10^3 - 10^4$ Keime/g in den Nieren nachgewiesen. Es bestand kein Unterschied (GUZE und BEESON 1956, BRUMFITT und HEPTINSTALL 1958) oder nur ein geringer (GORRILL 1956) zwischen Nieren mit Ureterligatur und ungeschädigten Nieren während der ersten 4 - 6 Stunden. Der weitere Verlauf zeigte allerdings wesentliche Unterschiede. Ungeschädigte Nieren waren innerhalb weniger Tage wieder steril. In den Nieren mit Ureterligatur kam es nach einer Latenz von 4 - 6 Stunden zu einer Vermehrung der Keime auf $10^6 - 10^8$ /g Nierengewebe, Entstehung von Mikroabszessen und sekundärem Einbruch in das Tubulussystem. Der weitere Verlauf entsprach dem einer typischen Pyelonephritis mit Abszeßbildung. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß im Tierversuch die Pyelonephritis spontan ausheilte und die Nieren 5 - 8 Wochen nach der Infektion wieder steril waren, selbst wenn die Ureterligatur bestehen blieb (GORRILL 1956).

Nachdem wir in Lymphe und Blut die persorbierten Bakterien nachweisen konnten, sollte in der dritten Versuchsreihe geprüft werden, ob von den persorbierten Keimen eine ausreichend große Zahl in die Nieren gelangt, um dort eine Pyelonephritis zu verursachen. Die Tabelle C zeigte, daß im Leerversuch 9 der 10 linken Nieren mit Ureterligatur bis auf eine hochgradige Hydronephrose keine Entzündungszeichen aufwiesen. In einem Fall war eine keilförmige, interstitielle Entzündungszone histologisch erkennbar, die einer Pyelonephritis entsprach. Demgegenüber sahen wir nach Injektion von Bakterien in den Darm in 27 von 30 Fällen mikroskopisch eindeutige Zeichen einer Pyelonephritis. Die Ausdehnung der Nierenschädigung variierte.

Auf Grund der 30 Fälle können wir aber keine Aussage über die Unterschiede in der Pathogenität in bezug auf die verschiedenen Keime machen.

Übereinstimmend mit anderen Autoren waren die Urinkulturen in den ersten Stunden nach intravenöser Injektion oder Injektion in den Dünndarm steril (LEPPER 1921, GORRILL und DENAVASQUEZ 1960, SANFORD et al. 1962, FREEDMAN et al. 1961, ERLANDSON und GAGLIARDI 1961, HATALA et al. 1963, PAPLANUS 1964, TEPLITZ et al. 1964). Im Gegensatz zu toten Partikeln (HIRSCH 1906, VOLKHEIMER 1960, 1963, 1964, LÖHE et al. 1971), Phagen (KELLER und ENGLEY 1958), Viren (RAETTIG 1963, 1964) und Hefen (KRAUSE et al. 1969, VOLKHEIMER 1963, 1964) werden Bakterien nicht über die Glomerula filtriert, sondern bleiben intra- und perivaskulär liegen. Erst wenn Mikroabszesse entstehen, wird die Urinkultur positiv. Interessant ist die Beobachtung einiger Kliniker (BROD 1967, BERNING 1966), daß bei Frauen eine hartnäckige Obstipation und eine Pyelonephritis gehäuft vergesellschaftet auftreten. Eine Obstipation könnte theoretisch den Vorgang der Persorption erleichtern. Wenn die Darmmotilität herabgesetzt ist, fällt ein wesentlicher Faktor zur Erhaltung einer konstanten Flora im Darm weg. Sie verhindert neben anderen Faktoren die Besiedlung des oberen und mittleren Dünndarmes. Da jedoch sowohl die Obstipation als auch die Pyelonephritis häufige Erkrankungen sind, dadurch naturgemäß auch häufig bei demselben Patienten auftreten, wäre es voreilig, auf eine Pyelonephritis durch Persorption zu schließen.

Zweifellos ist der Darm das Reservoir für die häufigsten Erreger der Pyelonephritis wie *E. coli*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Die serologische Typisierung verschiedener E. coli-Stämme aus Harnwegsinfekten (VAHLNE 1945, KUNIN und HALMAGYI 1962, RANTZ 1962, GRÖNROOS et al. 1963, GRÖNROOS 1965, 1967, NETER et al. 1965, MÖSSNER et al. 1966, JACKSON et al. 1965, KIMBALL et al. 1964, GRÜNBERG et al. 1968) zeigte eine besondere Häufigkeit der Gruppen 01, 02, 04, 06, 050, 075. In ca. 80 % waren die gleichen serologischen Gruppen in den Fäces dieser Patienten nachweisbar (VOSTI et al. 1962, UJVARY 1958, TURCK und PETERSDORF 1962, VOSTI et al. 1964, KENNEDY et al. 1965, SPENCER et al. 1968).

Der Grund, daß bestimmte Gruppen besonders häufig Ursache eines Harnwegsinfektes sind, ist wahrscheinlich nicht eine sogenannte "Nephropathogenität", sondern Folge ihrer relativen Verbreitung (TURCK et al. 1962, KIMBALL et al. 1964, VOSTI et al. 1964, JACKSON et al. 1965, GRÖNROOS 1967).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Erzeugung einer hämatogenen Pyelonephritis durch intestinale Persorption (HERBST-Effekt) wurde an Ratten untersucht.

A. Über einen Polyvinylschlauch (lichte Weite 0,5 mm) wurde die Lymphe des oberen Dünndarmabschnittes zwei Stunden lang drainiert, nachdem *E. coli*, *Proteus mirabilis* oder *Pseudomonas aeruginosa* distal des Pylorus in das Darmlumen injiziert worden waren. Die Dosis betrug 10^8 bzw. 10^{10} Keime. Nach Injektion der höheren Dosis wurden dieselben Bakterien in den Lymphkulturen nachgewiesen.

Mit der beschriebenen Methode gelang somit der Nachweis, daß außer toten Partikeln, Viren und Hefen auch lebende Bakterien persorbiert werden und direkt in der Lymphe des entsprechenden Darmabschnittes nachweisbar sind.

B. Die Blutkulturen waren eine Stunde nach Injektion von 10^{10} Keimen in das Dünndarmlumen in 12 von 15 Fällen positiv.

C. Da es experimentell selten gelingt, bei intakten Nieren eine hämatogene Pyelonephritis zu verursachen, wurde jeweils der linke Ureter der Versuchstiere vor der Injektion der Bakterien in das Dünndarmlumen ligiert. Eine Woche später zeigten 14 von 30 Fällen makroskopisch Nierenabszesse, während histologisch in 27 von 30 Fällen eindeutige Zeichen einer Pyelonephritis vorlagen.

Die rechten Nieren waren immer unauffällig.

D. Der Urin war drei Stunden nach Injektion der Bakterien in das Darmlumen in 13 von 15 Fällen steril. Die Keime wurden nicht aus dem Blut in den Urin filtriert.

Die Versuche zeigen, daß es möglich ist, auf dem Wege der intestinalen Persorption eine experimentelle Pyelonephritis zu verursachen. Die lebenden Bakterien gelangen somit aus dem Darmlumen unverändert über Lymphe und Blut in die Nieren.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, A. und FROBOESE, C.: Untersuchungen zur Pathologie der Durchfallerkrankungen des Säuglings.
Z. Kinderheilk. 39 (1925), 267 - 313
2. ADLER, C.-P., RITZMANN, H. und ZOLLINGER, H.U.: Hämatogene und ascendierende Pyelonephritis in Ratten.
Virchows Arch. path. Anat. 347 (1969), 277 - 295
3. AMOS, S.B.: On the effect of ligature of one ureter.
J. Path. Bact. 10 (1904), 265
4. ANDERSON, B.R. und JACKSON, G.G.: Pyelitis, an important faktor in the pathogenesis of retrograde pyelonephritis.
J. exp. Med. 114 (1961), 375 - 384
5. AOKI, S., MERKEL, M., AOKI, M. und McCABE, W.R.:
Immunofluorescent localization of bacterial antigen in pyelonephritis.
J. Lab. clin. Med. 70 (1967), 204 - 212
6. ARANA, J.A., KOZIJ, V.M. und JACKSON, G.G.: Retrograde E. coli urinary tract infection in rats. Pathologic and bacteriologic characteristics of ascending pyelonephritis.
Arch. Path. 78 (1964), 558 - 567
7. ASCHER, C.M. und SOKOL, J.K.: Bakterial localization in the kidney.
Amer. J. Path. 17 (1941), 273
8. BARRON, C.N.: Spontaneous renal diseases in animals.
In: MOSTOFI, F.K. und SMITH, D.E. (Herausg.): The kidney.
Williams & Wilkens, Baltimore 1966, pp. 318 - 337

9. BEESON, P.B.: Factors in the pathogenesis of pyelonephritis.
Yale J. Biol. Med. 28 (1955), 81 - 104
10. BEHRENDT, W. und SCHNEIDER, H.J.: On the behaviour of renal blood vessels in experimental pyelonephritis.
Virchows Arch. path. Anat. 335 (1962), 668 - 677
11. BOLLMANN, J.L., CAIN, J.C. und GRINDLAY, J.H.: Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine or thoracic duct of the rats.
J. Lab. clin. Med. 33 (1948), 1349 - 1352
12. BOSHELL, B.R., HUNTER, E.O.jr., WARREN, T.L. und LUPTON, C.H. jr.:
Experimental pyelonephritis in the alloxan diabetic animal.
Diabetes 12 (1963), 56 - 61
13. BRADFORD, R.: Observations made upon dogs to determine whether obstruction of the ureter would cause atrophy of the kidney.
Brit. med. J. 2 (1897), 1720
14. BRACKETT, N.C. und SMYTHE, C.M.: The influence of hypertension on susceptibility of the rat kidney to infection.
J. Lab. clin. Med. 55 (1960), 530
15. BRAUDE, A.I., SHAPIRO, A.P., und SIEMIENSKI, J.: Hematogenous pyelonephritis in rats. I. Its pathogenesis when produced by a simple new method.
J. clin. Invest. 34 (1955), 1489 - 1497
16. BRAUDE, A.I., SHAPIRO, A.P., und SIEMIENSKI, J.: Hematogenous pyelonephritis in rats. III. Relationship of bacterial species to the pathogenesis of acute pyelonephritis.
J. Bact. 77 (1959), 270 - 280

17. BREUNUNG, M., MARKUSE, J. und PESCHEL, H.-G.: Infektionsversuche an intakten Kaninchennieren mit *Dyspepsiacoli* O111:K58:H12.
Z. Kinderheilk. 104 (1968), 288 - 297
18. BROD, J.: Infektionswege bei der Pyelonephritis.
In: LOSSE, H. und KIENITZ, M. (Herausg.): Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966
Thieme Stuttgart 1967 pp. 1 - 9
19. BROWDER, A.A. und PETERSDORF, R.G.: Experimental pyelonephritis in rats with alloxan diabetes.
Proc. Soc. exp. Biol. 115 (1964), 332 - 336
20. BRUMFITT, W. und HEPTINSTALL, R.H.: Experimental pyelonephritis: the influence of temporary and permanent ureteric obstruction on the localization of bacteria.
Brit. J. exp. Path. 39 (1958), 610 - 617
21. BRUMFITT, W. und HEPTINSTALL, R.H.: Experimental pyelonephritis: the effect of renal vein constriction on bacterial localization and multiplication in the rat kidney.
Brit. J. exp. Path. 40 (1959), 145 - 148
22. BRUMFITT, W. und HEPTINSTALL, R.H.: Experimental pyelonephritis: the relationship of bacterial virulence to the establishment of renal lesion.
Brit. J. exp. Path. 41 (1960), 552 - 558
23. COIL, J.A. und DAVIS, J.H.: Altered host response to experimental pyelonephritis in alloxan diabetic rats.
J. surg. Res. 7 (1967), 1
24. COTRAN, R.S.: Retrograde proteus pyelonephritis in rats: localization of antigen and antibody in treated sterile pyelonephritic kidneys.
J. exp. Med. 117 (1963), 813 - 822

25. COTRAN, R.S.: Experimental pyelonephritis: the renal lesion in experimental pyelonephritis.
In: ROUILLER, C. und MULLER, A.F. (Herausg.): The kidney Bd. 2, pp. 269 - 361
Academic Press, New York und London 1969
26. COTRAN, R.S., VIVALDI, E., ZANGWILL, D.P. und KASS, E.H.: Retrograde proteus pyelonephritis in rats: bacteriologic, pathologic and fluorescent antibody studies.
Amer. J. Path. 43 (1963), 1 - 31
27. COTRAN, R.S., THRUPP, L.D., HAJJ, S.N., ZANGWILL, D.P., VIVALDI, E. und KASS, E.H.: Retrograde E. coli pyelonephritis in rats: a bacteriologic, pathologic and fluorescent antibody study.
J. Lab. clin. Med. 61 (1963), 987 - 1004
28. DeNAVASQUEZ, S.: Further studies in experimental pyelonephritis produced by various bacteria, with special reference to renal scarring as a factor in pathogenesis.
J. Path. Bact. 71 (1956), 27 - 32
29. DRASAR, B.S., SHRIVER, M. und McLEOD, G.M.: Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons.
Gastroenterology 56 (1969), 71 - 79
30. EBEL, D.: Über die Permeabilität der Darmschleimhaut für artfremde Proteine.
Kinderheilk. 79 (1957), 8 - 20
31. EBERHARD, R.F.: Untersuchungen über den Übergang fester Moleküle in das Blut. I. Versuche über den Übergang fester Stoffe von Darm und Haut in die Säftemasse des Körpers.
Zschr. rat. Med. 1 (1851), 406

32. ERLANDSON, A.L. und GAGLIARDI, L.A.: The pathogenesis of experimental enterococcal pyelonephritis in mice. J. infect. Dis. 108 (1961), 181 - 188
33. FICKER, M.: Über den Einfluß des Hungers auf die Bakteriendurchlässigkeit des Intestinaltraktes. Arch. Hyg. 54 (1905), 354 - 374
34. FISHER, V.: Intestinal absorption of viable yeast. Proc. Soc. exp. Biol. 28 (1930/31), 948 - 951
35. FITZPATRICK, F.K.: Pyelonephritis in the mouse. I. Infection experiments. Proc. Soc. exp. Biol. 123 (1966), 336 - 339
36. FIVEASH, J.G., FOSTER, E.A. und PAQUIN, A.J.: Experimental E. coli bacteriuria in the rabbit. In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis Davis, Philadelphia 1965 pp. 581 - 590
37. FREEDMAN, L.R.: Experimental pyelonephritis. VI. Observations on susceptibility of the rabbit kidney to infection by a virulent strain of Staphylococcus aureus. Yale J. Biol. Med. 32 (1960), 272 - 279
38. FREEDMAN, L.R. und BEESON, P.B.: Experimental pyelonephritis. IV. Observations on infections resulting from direct inoculation of bacteria in different zones of the kidney. Yale J. Biol. Med. 30 (1958), 406 - 414
39. FREEDMAN, L.R., WERNER, A.S., BECK, D. und PAPIANUS, S.: Experimental pyelonephritis. IX. The bacteriological course and morphological consequences of staphylococcal pyelonephritis in the rat, with consideration of the specificity of the pathological changes observed. Yale J. Biol. Med. 34 (1961), 40 - 51

40. FRIED, F.A. und WONG, R.J.: Etiology of pyelonephritis:
intraductal crystallization as a co-factor.
J. Urol. 101 (1969), 786 - 790
41. FRITSCHKE, D.: Untersuchungen zur Standardisierung der
akuten experimentellen ascendierenden Bakt. proteus-
Harnwegsinfektion von Ratten.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 210 (1969), 181 - 191
42. GLOOR, F.J.: Some morphologic features of chronic inter-
stitial nephritis in patients with analgesic abuse.
In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis
Davis, Philadelphia 1965 pp. 287 - 296
43. GLOOR, F.J.: Pathologische Anatomie der Pyelonephritis.
In: LOSSE, H. und KIENITZ, M. (Herausg.): Die Pyelone-
phritis
Thieme Stuttgart 1966
44. GODLEY, J.A. und FREEDMAN, L.R.: Experimental pyelonephritis.
XI. A comparison of temporary occlusion of renal artery
and vein on susceptibility of rat kidney to infection.
Yale J. Biol. Med. 36 (1964), 268 - 278
45. GORBACH, S.L.: Intestinal microflora.
Gastroenterology 60 (1971), 1110 - 1129
46. GORBACH, S.L., PLAUT, A.G., NAHAS, L., WEINSTEIN, L.,
SPANKNEBEL, G. und LEVITAN, R.: Studies of intesti-
nal microflora. II. Microorganisms of the small in-
testine and their relations to oral and fecal flora.
Gastroenterology 53 (1967), 856 - 867
47. GORBACH, S.L. und TABAQCHALI, S.: Bacteria, bile and
the small bowel.
Gut 10 (1969), 963 - 972

48. GORRILL, R.H.: Bacterial localization in the kidney
with particular reference to *Pseudomonas pyocyanea*.
J. Path. Bact. 64 (1952), 857 - 864
49. GORRILL, R.H.: The effect of obstruction of the ureter
on the renal localization of bacteria.
J. Path. Bact. 72 (1956), 59 - 71
50. GORRILL, R.H.: Bacteriology and pathogenesis of experimental pyelonephritis.
In: QUINN, E.L. und KASS, E.H. (Herausg.): The biology of pyelonephritis.
Little, Brown Boston 1960 pp. 3 - 10
51. GORRILL, R.H.: The fate of *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* and *E. coli* in the mouse kidney.
J. Path. Bact. 89 (1965), 81 - 88
52. GORRILL, R.H. und DeNAVASQUEZ, S.J.: The pathogenesis and evolution of experimental pyelonephritis in the mouse, with special reference to comparable conditions in man.
J. Path. Bact. 80 (1960), 239 - 247
53. GORRILL, R.H. und DeNAVASQUEZ, S.J.: Experimental pyelonephritis in the mouse produced by *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*.
J. Path. Bact. 87 (1964), 79 - 87
54. GRÖNROOS, J.A.: Über das Vorkommen der *E. coli* 01 - 25 in den Proben aus enteralen und extraenteralen Infektionen.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 196 (1965), 22 - 29
55. GRÖNROOS, J.A.: Die Bedeutung der sogenannten pyelopathogenen Kolibakterien.
In: LOSSE, H. und KIENITZ, M. (Herausg.): Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966
Thieme Stuttgart 1967 pp. 70 - 79

56. GRÖNROOS, J.A., KAARSALO, E. und KASANEN, A.A.:
Über das Vorkommen der Serotypen 01 - 25 von
E. coli als Erreger von Pyelonephritis.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 190 (1963), 34 - 38
57. GRÜNBERG, R.N., LEIGH, D.A. und BRUMFITT, W.: E. coli
serotypes in urinary tract infections: studies in
domiciliary, antenatal and hospital practice.
In: O'GRADY, F. und BRUMFITT, W. (Herausg.): Urinary
tract infection.
Oxford Univ. Press, London 1968
58. GUZE, L.B. und BEESON, P.B.: Experimental pyelonephritis.
I. Effect of ureteral ligation on the course of bac-
terial infection in the kidney of the rat.
J. exp. Med. 104 (1956), 803 - 815
59. GUZE, L.B. und BEESON, P.B.: Experimental pyelonephritis.
II. Effect of partial ureteral obstruction on the
course of bacterial infection in the kidney of the
rat and the rabbit.
Yale J. Biol. Med. 30 (1958), 315 - 319
60. GUZE, L.B., HUBERT, E. und KALMANSON, G.M.: Experimental
pyelonephritis. VI. Observations of the effects of
congenital, partial ureteral obstruction on suscep-
tibility of the rat kidney to infection.
J. infect. Dis. 115 (1965), 500 - 505
61. HAGE, W.: Pathologisch - anatomische Statistik der Pyelo-
nephritis und pyelonephritischen Schrumpfniere.
Z. urol. Chir. Gynäk. 44 (1939), 172
62. HATALA, M., PRAT, V. und BENESOVA, D.: Bacteriuria and
inflammatory renal changes in rabbits with both kid-
neys intact and after unilateral nephrectomy in E.
coli bacteriaemia.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 189 (1963), 61 - 76

63. HELMHOLZ, H.F.: Experimental studies in urinary infections of the bacillary type.
J. Urol. 31 (1934), 173
64. HELMHOLZ, H.F. und BEELER, C.: Experimental pyelitis in the rabbit.
J. Amer. med. Ass. 69 (1917), 898 - 901
65. HELMHOLZ, H.F. und FIELD, R.S.: The acute changes in the rabbit's kidney particularly the pelvis, produced by ligating the ureter.
J. Urol. 15 (1926), 409
66. HEPTINSTALL, R.H.: Experimental pyelonephritis. Ascending infection of the rat kidney by organisms residing in the urethra.
Brit. J. exp. Path. 45 (1964), 436 - 441
67. HEPTINSTALL, R.H.: Experimental pyelonephritis. A comparison of bloodborne and ascending pattern of infection.
J. Path. Bact. 89 (1965), 71 - 80
68. HEPTINSTALL, R.H. und BRUMFITT, W.: Experimental pyelonephritis. Reactivation of the healing lesion by ureteric occlusion.
Brit. J. exp. Path. 41 (1960), 381 - 384
69. HERBST, G.: Das Lymphgefäßsystem und seine Verrichtungen. Göttingen 1844 pp. 333 - 337
70. HIRSCH, R.: Über das Vorkommen von Stärkekörnern im Blut und im Urin.
Z. exp. Path. Ther. 3 (1906), 390 - 392
71. HOFFMANN, M.: Tierversuche zur Schleimhautpassage und Resorptionsvirämie von T_3 -Phagen nach oraler, trachealer und rectaler Gabe.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 198 (1965), 371 - 390

72. HUBMANN, R.: Antibiotikatherapie in der Urologie.
Urologe 2 (1963), 13 - 19
73. JACKSON, G.G. und GRIEBLE, H.G.: Pathogenesis of renal infection.
Arch. intern. Med. 100 (1957), 692 - 700
74. JACKSON, G.G., ARANA, J.A. und KOZIJ, V.M.: Retrograde pyelonephritis in the rat and the role of certain cellular and humoral factors in the host defence.
In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis.
Davis, Philadelphia 1965 pp. 202 - 210
75. JACKSON, G.G., KOZIJ, V.M. und JAO, R.L.: Relation of serogroup strain prevalence and E. coli urinary tract infections.
In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis.
Davis, Philadelphia 1965 pp. 150 - 153
76. JONES, R.K. und SHAPIRO, A.P.: Increased susceptibility to pyelonephritis during acute hypertension by angiotension II and norepinephrin.
J. clin. Invest. 42 (1963), 179 - 186
77. KASS, E.H.: Pathogenesis of pyelonephritis.
In: MOSTOFI, F.K. und SMITH, D.E. (Herausg.): The kidney.
Williams & Wilkens, Baltimore 1966 pp. 204 - 212
78. KASS, E.H., SAVAGE, W. und SANTAMARINA, B.A.G.: The significance of bacteriuria in preventive medicine.
In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis.
Davis, Philadelphia 1965 pp. 3 - 10

79. KEITH, J., KIMMELSTIEL, P. und WILLARD, K.: Experimental ascending pyelonephritis in the rat.
Clin. Res. 10 (1962), 250
80. KELLER, R. und ENGLE, F.B.: Fate of bacteriophage particles introduced to mice by various routes.
Proc. Soc. exp. Biol. 98 (1958), 577 - 580
81. KENNEDY, R.P., FLORDE, J.J. und PETERSDORF, R.G.: Evidence of a nosocomial gramnegative flora.
In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis.
Davis, Philadelphia 1965 pp. 111 - 117
82. KIENHOLZ, M.: Untersuchungen über die Brauchbarkeit einer einfachen serologischen Reaktion zur Beurteilung der Ausheilung einer Pyelonephritis.
In: LOSSE, H. und KIENITZ, M. (Herausg.): Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966
Thieme Stuttgart 1967 pp. 181 - 188
83. KIENITZ, M.: Bakteriologische Grundlagen.
In: LOSSE, H. und KIENITZ, M. (Herausg.): Die Pyelonephritis.
Thieme Stuttgart 1966
84. KIMBALL, H., GARCIA, M. und PETERSDORF, R.G.: The epidemiology of nonenteric E. coli infections. II. Relationship of prevalence of E. coli in urinary infections to the bactericidal effect of human serum.
J. Lab. clin. Med. 63 (1964), 901 - 906
85. KIMBALL, H., TURCK, M. und PETERSDORF, R.G.: The epidemiology of nonenteric E. coli infections. III. Relationship of E. coli antigens to experimental pyelonephritis.
J. Lab. clin. Med. 63 (1964), 907 - 913

86. KIMMELSTIEL, P., KIM, O.J., BERES, J.A. und WELLMANN, K.:
Chronic pyelonephritis.
Amer. J. Med. 30 (1961), 589 - 607
87. KLEEMAN, S.E. und FREEDMAN, L.R.: The findings of chronic pyelonephritis in males and females at autopsy.
New Engl. J. Med. 263 (1960), 988 - 992
88. KLEEMAN, C.R., HEWITT, W.L. und GUZE, L.B.: Pyelonephritis.
J. Amer. med. Ass. 173 (1960), 257 - 259
89. KLEEMAN, C.R., HEWITT, W.L. und GUZE, L.B.: Pyelonephritis.
Medicine 39 (1960), 3 - 116
90. KRAUSE, W., MATHEIS, H. und WULF, K.: Experimentelle Fungämie und Fungiurie durch orale Verabreichung großer Mengen von *Candida albicans* beim gesunden Menschen (Selbstversuch).
Arzneimittel-Forschung 19 (1969), 85 - 91
91. KUNIN, C.M. und HALMAGYI, N.E.: Urinary tract infections in schoolchildren. II. Characterization of invading organisms.
New Engl. J. Med. 266 (1962), 1297 - 1301
92. LANGE, B. und YOSHIOKA, M.: Beobachtungen über Infektion und Immunität beim Mäuse typhus.
Z. Hyg. Infekt.-Kr. 101 (1924), 451 - 465
93. LEPPER, E.H.: The production of coliform infection in the urinary tract of rabbits.
J. Path. Bact. 24 (1921), 192 - 204
94. LÖHE, E., BROSIG, W. und RIEDEL, B.: Zur Frage der Per sorption von Calciumoxalatkristallen im Magen-Darm-Trakt und ihrer Ausscheidung im Urin.
Verh.dtsch. Ges. Urol. 23 (1970), pp. 391 - 394

95. MAHONEY, S.A. und PERSKY, L.: Observations on experimental ascending pyelonephritis in the rat.
J. Urol. 89 (1963), 779 - 783
96. MALLORY, G.K., CRANE, A.R. und EDWARDS, J.E.: Pathology of acute and of healed experimental pyelonephritis.
Arch. Path. 30 (1940), 330 - 347
97. McCABE, W.R. und JACKSON, G.G.: The natural course of retrograde infections of the urinary tract of rats with different serotypes of *E. coli* or *Enterococcus*.
In: QUINN, E.L. und KASS, E.H. (Herausg.): The biology of pyelonephritis.
Little, Brown, Boston 1960, pp. 39 - 51
98. MÖSSNER, G., PETERSEN, K.F., GACA, A. und THELEN, A.:
O-Gruppenserologie von 111 *E. coli*-Stämmen.
In: LOSSE, H. und KIENITZ, M. (Herausg.): Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966
Thieme Stuttgart 1967 pp. 114 - 117
99. MÖSSNER, G., GACA, A., THELEN, A. und SCHIRMEISTER, J.:
Bakteriologische Paralleluntersuchungen von Nierengewebe, Nierenbecken-, Katheter- und Strahlurin bei 120 Patienten.
In: LOSSE, H. und KIENITZ, M. (Herausg.): Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966
Thieme Stuttgart 1967 pp. 163 - 176
100. MOHR, H.-J.: Experimentelle Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der Pyelonephritis.
Beitr. path. Anat. 138 (1969), 354 - 376
101. NEDZEL, A.J. und ARNOLD, L.: Influence of eggwhite upon the absorption of bacteria from the intestinal tract.
Proc. Soc. exp. Biol. 28 (1930/31), 358 - 360

102. NETER, E., STEINHARDT, J., CALCAGNO, P.L. und RUBIN, M.J.:
Urinary tract infection in children. I. Studies on
antibody response.
In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis.
Davis, Philadelphia 1965 pp. 129 - 134
103. NEUMANN, C.G. und PRYLES, C.V.: Pyelonephritis in infants
and children. Autopsy experience at the Boston City
Hospital. 1933 - 1960.
Amer. J. Dis. Child. 104 (1962), 215 - 229
104. NORTH, A.F.: Pyelonephritis in children. An autopsy study.
J. Urol. 95 (1966), 622 - 624
105. OESTERLEIN, F.: Über den Eintritt von Kohle und anderen
unlöslichen Stoffen vom Darmcanal aus in die Blut-
masse.
Zschr. rat. Med. 5 (1846), 434
106. PAPLANUS, S.H.: Bacterial localization in the kidney.
Yale J. Biol. Med. 37 (1964), 145 - 152
107. PASQUIER, J.-F.: Etude chez la souris de la distribution
et l'élimination de bacilles typhiques et paratyphiques
A et B tués, marqués au carbone 14, administrés par
ingestion.
Ann. Inst. Pasteur 109 (1965), 499 - 504
108. PETER, A.: Beobachtungen über parenterales Auftreten oral
verabfolgter fütterungsapathogener Mikroorganismen.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 201 (1966), 85 - 90
109. PHILLIPS, J.E.: The experimental pathogenicity in mice
of strains of *Proteus* of animal origin.
J. Hyg. 53 (1955), 212 - 216

110. PRAT, V., BENESOVA, D., PAVKOVA, L. und CERVINKA, F.:
The relationship of urinary obstruction to experimental chronic pyelonephritis in the rabbit.
Acta med. scand. 165 (1959), 305 - 311
111. PRAT, V., BENESOVA, D., und CERVINKA, F.: The significance of constriction of the ureter during *E. coli* bacteraemia in the rabbit.
Brit. J. Urol. 33 (1961), 121 - 129
112. PRAT, V., HATALA, M. und BENESOVA, D.: Pathogenicity of several *E. coli* strains for the intact rabbit kidney and urinary passages.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 192 (1964), 455 - 464
113. PRAT, V., HATALA, M., BENESOVA, D. und ROSSMAN, P.:
Pathogenicity of various strains of *E. coli* for the intact rabbit kidney and the effect of repeated passages on renal tissue.
In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis. Davis, Philadelphia 1965 pp. 135 - 146
114. PRAT, V., HATALA, M., KONICKOVA, L. und URBANOVA, D.:
An experimental model of ascending pyelonephritis in the rabbit.
Virchows Arch. path. Anat. 342 (1967), 103 - 108
115. PRAT, V., KONICKOVA, L., RITZERFELD, W. und LOSSE, H.:
Die Bedeutung der vorübergehenden Harnleiterobstruktion für die Entstehung der ascendierenden Niereninfektion bei Ratten.
Z. ges. exp. Med. 146 (1968), 115 - 124
116. RAETTIG, H.: Tierexperimente zur Durchlässigkeit des intestinaltraktes für Viren.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 191 (1963/64), 97 - 103

117. RAETTIG, H.: Tierexperimente zur Resorptionsvirämie.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 192 (1964), 534 - 538
118. RANTZ, L.A.: Serological grouping of *E. coli*: Study in urinary tract infection.
Arch. intern. Med. 109 (1962), 37 - 42
119. RENYI-VAMOS, F. und HORVATH, L.: Experimentelle Angaben zur Pathologie und Pathogenese der von der Harnblase ausgehenden Pyelonephritis.
Z. ges. exp. Med. 135 (1961), 216 - 222
120. RITZERFELD, W.: Resistenzlage der Erreger von Harnwegsinfekten.
In: LOSSE, H. und KIENITZ, M. (Herausg.): Die Pyelonephritis.
Thieme Stuttgart 1966
121. ROCHA, H., GUZE, L.B. und BEESON, P.B.: Experimental pyelonephritis. V. Susceptibility of rats to hematogenous pyelonephritis following chemical injury of the kidneys.
Yale J. Biol. Med. 32 (1959), 120 - 125
122. ROCHA, H., EDSON DA SILVA TELES OLIVIERA, M.M. und BARROS, M.: Experimental pyelonephritis: Enhancement of infection after delivery of *E. coli* into the arterial supply of the kidney.
J. infect. Dis. 120 (1969), 119 - 124
123. SAMELLAS, W. und SZYMBER, J.: Experimental pyelonephritis: The influence of reduced pulse pressure on susceptibility of the dog kidney to infection.
J. Urol. 86 (1961), 507 - 509
124. SANFORD, J.P., HUNTER, B.W. und SOUDA, L.L.: The role of immunity in the pathogenesis of experimental hematogenous pyelonephritis.
J. exp. Med. 115 (1962), 383 - 410

125. SANFORD, J.P., HUNTER, B.W. und DONALDSON, P.: Locali-
zation and fate of *E. coli* in hematogenous pyelonephri-
tis.
J. exp. Med. 116 (1962), 285 - 294
126. SANJURJO, L.A. und FORTUNO, R.F.: Clinical and patholo-
gical study of pyelonephritis in Puerto Rico: Review
of 2800 autopsies and 1887 clinical records.
J. Urol. 77 (1957), 339 - 347
127. SCHLEWINSKI, E., GRABEN, N., FUNK, J., SAHM, E. und
RAETTIG, H.: Orale Immunisierung mit nichtvermeh-
rungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen.
13. Mitteilung: Persorption und Sekretion von Mikro-
organismen im Tierversuch.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 218 (1971), 93 - 104
128. SHAPIRO, A.P.: Experimental pyelonephritis and hyperten-
sion. Implications for the clinical problem.
Ann. intern. Med. 59 (1963), 37 - 52
129. SHAPIRO, A.P., BRAUDE, A.I., SIEMIENSKI, J.: Hematogenous
pyelonephritis in rats. IV. Relationship of bacterial
species to the pathogenesis and sequelae of chronic
pyelonephritis.
Clin. Invest. 38 (1959), 1228 - 1240
130. SOMMER, J.L.: Experimental pyelonephritis in the rat with
observations on ureteral reflux.
J. Urol. 86 (1961), 375 - 381
131. SPENCER, A.G., MULCAHY, D., SHOOTER, R.A., O'GRADY, F.W.,
BETTLEHEIM, K.A. und TAYLOR, J.: *E. coli* serotypes
in urinary tract infection in a medical ward.
Lancet 2 (1968), 839 - 842

132. STAEMMLER, M.: Die Harnorgane. IX. Entzündungsprozesse im Nierengewebe, die auf unmittelbare Wirkung eingedrungener Erreger zurückzuführen sind.
In: KAUFMANN, E. und STAEMMLER, M. (Herausg.): Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.
Bd. 2, pp. 676 - 704
De Gruyter Berlin 1957
133. TABAQCHALI, S., OKUBADEJO, O.A., NEALE, G. und BOOTH, C.C.:
Influence of abnormal bacterial flora on small intestinal function.
Proc. roy. Soc. Med. 59 (1966), 1244 - 1246
134. TABAQCHALI, S. und BOOTH, C.C.: The relationship of the intestinal flora to absorption.
Brit. med. Bull. 23 (1967), 285 - 290
135. TALBOT, H.S.: Role of ureter in pathogenesis of ascending pyelonephritis.
J. Amer. med. Ass. 168 (1958), 1595 - 1603
136. TEPLITZ, C., RAULTSON, G.L., WALKER, H.L., MASON, A.D. und MONCRIEF, G.A.: Spontaneous hematogenous Pseudomonas pyelonephritis in rats.
J. infect. Dis. 114 (1964), 75 - 79
137. TURCK, M. und PETERSDORF, R.G.: Epidemiology of non-enteric E. coli infections: Prevalence of serological groups.
J. clin. Invest. 41 (1962), 1760 - 1765
138. TURCK, M., RONALD, A.R., CLARK, H., WINTERBAUER, R.H., ATLAS, E., SILVERBLATT, F. und PETERSDORF, R.G.:
Studies on the epidemiology of E. coli 1960 - 1968.
J. infect. Dis. 120 (1969), 13 - 16

139. UECKER, W., MEVES, M., und RAETTIG, H.: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen.
6. Mitteilung: Tierversuche zur Resorption und Sekretion von radiomarkiertem bakteriellem Antigen.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 208 (1968), 2 - 15
140. UJVARY, G.: I. Über die ätiologische Rolle der E. coli-Gruppe bei extraenteral lokalisierten Infektionen.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 170 (1958), 394 - 405
141. UJVARY, G.: II. Über die ätiologische Rolle der E.coli-Gruppe in extraenteral lokalisierten Infektionen.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 170 (1958), 406 - 422
142. VAHLNE, G.: Serological typing of the colon bacteria, with special reference to the occurrence of E. coli in man under normal and pathological conditions, particularly in appendicitis.
Acta path. microbiol. scan. Suppl. 62 (1945), 1
143. VIVALDI, E., COTRAN, R., ZANGWILL, D.P. und KASS, E.H.: Ascending infections as a mechanism in the pathogenesis of experimental non-obstructive pyelonephritis.
Proc. Soc. exp. Biol. 102 (1959), 242 - 244
144. VOLKHEIMER, G.: Nachweis von Stärke im Organismus und im Harn nach oraler Stärfkeeinnahme.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 15 (1960), 1298 - 1302
145. VOLKHEIMER, G.: Über parazelluläre, chylöse Resorptionsmechanismen.
Z. ges. inn. Med. 18 (1963), 949 - 952
146. VOLKHEIMER, C.: Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für großkorpuskuläre Elemente.
Z. Gastroent. 2 (1964), 57 - 64

147. VOLKHEIMER, G.: Zur Pathologie der Dünndarmresorption.
Wien. klin. Wschr. 79 (1967), 658 - 660
148. VOLKHEIMER, G., WOLF, W. und JOHN, H.: Über die Durch-
lässigkeit der Darmschleimhaut für oral verabreich-
te Muskelfasern.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 17 (1962), 413 - 416
149. VOLKHEIMER, G., HERMANN, H., HERMANN, E., JOHN, H.,
AL ABESIE, F. und WACHTEL, S.: Über Resorption und
Ausscheidung von intakten Hefezellen.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 192 (1964), 121 - 125
150. VOLKHEIMER, G. und SCHULZ, F.H.: The phenomenon of per-
sorption.
Digestion 1 (1968), 213 - 218
151. VOSTI, K.L., GOLDBERG, L.M., MONTO, A.S. und RANTZ, L.A.:
The relation of fecal flora to endogenous infections
of the urinary tract. (Abstract)
J. clin. Invest. 41 (1962), 1408
152. VOSTI, K.L., GOLDBERG, L.M., MONTO, A.S. und RANTZ, L.A.:
Host-parasite interaction in patients with infections
due to E. coli. I. The serogrouping of E. coli from
intestinal and extraintestinal sources.
J. clin. Invest. 43 (1964), 2377 - 2385
153. VOSTI, K.L., GOLDBERG, L.M. und RANTZ, L.A.: Host-parasite
interaction among infections caused by E. coli.
In: KASS, E.H. (Herausg.): Progress in pyelonephritis.
Davis, Philadelphia 1965 pp. 103 - 110
154. WOODS, J.W.: Non-obstructive E. coli pyelonephritis in
the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. 104 (1960), 116 - 119

155. ZOLLINGER, H.U.: Pathologische Anatomie und Pathogenese der Pyelonephritis.

In: ALKEN, C.E., DIX, V.W., WEYRAUCH, H.M. und WILDBOLZ, E. (Herausg.): Handbuch der Urologie
Bd. IX/1 pp. 22 - 85

Springer Berlin-Heidelberg-New York 1964

Für die Überlassung des Themas bedanke ich mich
bei Herrn Professor Dr.med. W. Brosig.

Herrn Priv.-Doz. Dr.med. B. Riedel danke ich für die
Einarbeitung in die methodischen Grundlagen und die
Unterstützung bei der Bearbeitung.

Lebenslauf

Geburtstag: 19. Juli 1945 in Stefansruh Krs. Gablonz, CSSR, als Tochter des Arztes Dr.med. Ferdinand Heinz und seiner Ehefrau Johanna.

Schulausbildung: Grundschule von 1952 bis 1956 und neusprachliches Gymnasium von 1956 bis 1965 in Berlin.

Medizinstudium: sechs vorklinische und sechs klinische Semester an der Freien Universität Berlin.

Staatsexamen: 10. August 1971.

Medizinalassistentenzeit: Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie und Pädiatrie vom 1. September 1971 bis 31. September 1972.

Seit 1. November 1972 bin ich als Assistenzärztin an der Abteilung für Anaesthesie im Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin tätig.

Am 23. Oktober 1971 heiratete ich den Arzt Jörg Assheuer.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistraße 106

Tel.: 312 88 85 · 313 81 98

